



# マウスにおける妊娠中の睡眠覚醒変化と妊娠高血圧 マウスにおける神経学的異常の検討

著者	小宮 春奈
発行年	2018
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第8761号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00153942">http://hdl.handle.net/2241/00153942</a>

氏 名	小宮 春奈
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第 8761 号
学位授与年月	平成 30年 4月 30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	マウスにおける妊娠中の睡眠覚醒変化と妊娠高血圧 マウスにおける神経学的異常の検討
主 査	筑波大学教授 博士（医学） 島野 仁
副 査	筑波大学准教授 博士（薬学） 鈴木 裕之
副 査	筑波大学講師 博士（医学） 石井 亜紀子
副 査	筑波大学講師 博士（医学） 東 晋二

## 論文の内容の要旨

小宮春奈氏の博士学位論文は、マウスにおける妊娠の睡眠に対する影響の解析と妊娠高血圧モデルにおける睡眠の変動や前子癇症に対する病態との関連を解析したものである。

その要旨は以下のとおりである。

### （目的）

睡眠は生物に広く保存された行動であり、生命維持に必須のさまざまな機能を持つが、その調節機構については未だ解明されていないことが多い。睡眠覚醒状態はさまざまな原因で変化するが、妊娠中の睡眠変化はその一つである。本研究において著者は、C57BL/6 マウスを用いて、妊娠前後の睡眠覚醒状態を脳波筋電図(EEG/EMG)の連続測定によって評価し、妊娠中の睡眠調節メカニズム解明のための基礎的データとすることをまず第一の目的としている。さらに妊娠中頻度の高い合併症である高血圧に関して、レニンアンジオテンシン系の遺伝子改変マウスである妊娠高血圧(PAH)マウスとつくば高血圧マウス(THM)を用いて、妊娠後期の急激な血圧上昇および、非妊娠時の慢性中等度高血圧が睡眠覚醒状態や脳波へ及ぼす影響について評価をさらなる目的としている。

### （対象と方法）

著者は、C57BL/6 系の野生型雌マウス、PAH マウス、およびTHM 雌を用いて妊娠前、妊娠初期、中期、後期、分娩後にEEG/EMG を測定している。PAH マウスに関しては、妊娠後期の高血圧に対する脳血液関門(Blood Brain Barrier: BBB)への影響を調べるため、エバンスブルーを尾静注し、脳における色素漏出の有無を調べている。また、妊娠後期にアンジオテンシン受容体遮断薬であるオルメサルタンの投与を行い、降圧時の効果について検討している。

### (結果)

著者はC57BL/6 系マウスでは、睡眠深度を示すと言われているNREM 睡眠の  $\delta$  波成分(1-4 Hz)は一定であったが、妊娠経過に伴って妊娠後期には主に活動期でのNREMS 時間の延長を観察している。一方で、妊娠経過中、REMS 時間は比較的一定であったとしている。PAH マウスでは、血圧が急激に上昇する妊娠後期においてEEG の全般的徐波化を、また約半数で棘波を観察している。この異常な状態は分娩後には改善し、可逆性であったとしている。さらに、妊娠後期のすべてのPAH マウスで、脳へのエバンスブルーの漏出が複数箇所を観察し、BBBの破綻を示唆している。また、オルメサルタン投与によりPAHマウスの妊娠後期の変化の改善を観察している。THM は妊娠には至らなかったが、非妊娠時にもREMS 時間の減少がみられたとしている。

### (考察)

著者は、野生型マウスの睡眠解析より、妊娠の進行に伴って睡眠必要度が増加することが示唆されたと述べている。妊娠に伴う活動期の覚醒時間の減少や NREMS 量の増加はラットにおける過去の報告とも一致している。これらの結果から、妊娠の進行により睡眠必要度が増して、妊娠中期には深睡眠が増加、妊娠後期には深睡眠の増加に加えて NREM 睡眠量自体も増加する可能性が示唆されたとしている。分娩が近づくと睡眠は断片化したが、これは増加する胎仔の重さや身体的な負担が増すためと考えられる。REMS の変化は、NREMS の変化とは異なったが、このことは NREMS と REMS 調節機構が異なることを示唆すると考察している。

一方 PAH マウスにおいては、妊娠後期において、BBB の破綻を伴う可逆性の全般的 EEG 徐波化や spike-and discharge、痙攣発作が観察されている。また、降圧剤の投与実験から、これらの変化の原因が高血圧であることが示されている。PAH マウスで観察されたこれらの変化は、ヒトで報告されている子癇の病態に類似しており、PAH マウスは子癇モデルマウスとして有用であると結論づけている。THM では REMS 量が減少していることから、脳局所的なレニンアンジオテンシンシステムの亢進が睡眠へ影響を及ぼす可能性について議論している。

### (結論)

野生型 C57BL/6 マウスでは、妊娠中期から睡眠必要度を示す NREM デルタ密度、NREMS 量の増加を認め妊娠が身体へ及ぼす負担の適応と考えると合目的的である一方、妊娠期間中 REMS に変化がなかったことは、NREMS と REMS は異なる制御機構を持つことが示唆され、妊娠中の睡眠制御機構解明のための有用な基礎データとなったと著者は結論している。

PAH マウスでは妊娠後期の急激な血圧上昇が起こるが、この時期に一致して BBB の破綻を伴う可逆性の EEG の著明な全般的徐波化と spike-and discharge を認めヒトにおける子癇発作における神経学的変化と類似しており、PAH マウスの子癇モデルマウスとしての有用性も示されたとしている。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本研究により、まず生理的にマウスにおいては妊娠に伴って睡眠需要が増加することが新しい知見として得られた。ヒトにおいて妊娠中に中途覚醒に悩む妊婦は多いが、睡眠の断片化が起きても、睡眠深度を浅くすることなく、睡眠時間の延長により睡眠需要が代償される可能性が示されたといえよう。さらに妊娠高血圧モデル PAH マウスにおいてヒトの子癇に近い神経学的病態が観察され子癇モデルとして有用であることも示された。今後子癇の病態解明や予防に向けて睡眠脳波や筋電図の測定が有用である事が示唆された意義深い研究内容である。

平成 30 年 2 月 7 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。